



## 专论与综述

## Meta 分析在细菌耐药性研究中的应用与展望

陶倩<sup>1</sup> 张昭寰<sup>\*1,2</sup> 刘静<sup>1</sup> 吴倩<sup>1</sup> 黄振华<sup>1</sup> 潘迎捷<sup>1,3,4</sup> 赵勇<sup>\*1,3,4</sup>

1 上海海洋大学食品学院 上海 201306

2 上海海洋大学水产与生命学院 上海 201306

3 农业农村部水产品贮藏保鲜质量安全风险评估实验室(上海) 上海 201306

4 上海水产品加工及贮藏工程技术研究中心 上海 201306

**摘要:** 随着抗生素的大量不规范使用,细菌耐药性不断增强,导致耐药及多重耐药细菌的出现,严重威胁着人类健康。运用统计学方法对耐药性相关研究进行汇总与多元分析,有助于更好地了解全球细菌耐药性的流行与分布,明晰细菌耐药性形成规律与机制的共性问题。Meta 分析是一种将多个同类型研究进行综合分析的统计学方法,已广泛应用于细菌耐药性的研究。本文简要描述了 Meta 分析的起源及基本流程,并采用文献计量的方法对 2000–2020 年关于 Meta 分析在细菌耐药性研究中的应用进行系统综述;进一步总结并阐述了 Meta 分析在细菌耐药性领域应用的成功案例和结论,而且对 Meta 分析方法在细菌耐药性领域中的进一步研究进行了展望,以期推动该方法在细菌耐药性研究中的应用,为耐药性问题的系统阐释和有效控制提供可靠的工具。

**关键词:** Meta 分析, 细菌耐药性, 文献计量, 耐药流行情况, 耐药传播途径

## Application and prospect of Meta-analysis in the study of bacterial resistance

TAO Qian<sup>1</sup> ZHANG Zhaohuan<sup>\*1,2</sup> LIU Jing<sup>1</sup> WU Qian<sup>1</sup> HUANG Zhenhua<sup>1</sup>  
PAN Yingjie<sup>1,3,4</sup> ZHAO Yong<sup>\*1,3,4</sup>

1 College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

2 College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

3 Laboratory of Quality &amp; Safety Risk Assessment for Aquatic Product on Storage and Preservation (Shanghai), Ministry of Agriculture, Shanghai 201306, China

4 Shanghai Engineering Research Centre of Aquatic-Product Processing &amp; Preservation, Shanghai 201306, China

**Abstract:** With the massive and irregular use of antibiotics, the antibiotic resistance of bacteria continues to increase, leading to the emergence of drug-resistant and multi-drug resistant bacteria, which seriously threaten human health. Therefore, the application of statistical methods to summarize and multi-analyze

**Foundation items:** Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission (2017-01-07-00-10-E00056); National Postdoctoral Program for Innovation Talent of China (BX20190194); National Natural Science Foundation of China (32001800)

**\*Corresponding authors:** E-mail: ZHANG Zhaohuan: zh-zhang@shou.edu.cn; ZHAO Yong: yzhao@shou.edu.cn

**Received:** 07-02-2021; **Accepted:** 18-03-2021; **Published online:** 22-04-2021

**基金项目:** 上海市教育委员会科研创新计划(2017-01-07-00-10-E00056); 国家博士后创新人才支持计划(BX20190194); 国家自然科学基金(32001800)

**\*通信作者:** E-mail: 张昭寰: zh-zhang@shou.edu.cn; 赵勇: yzhao@shou.edu.cn

**收稿日期:** 2021-02-07; **接受日期:** 2021-03-18; **网络首发日期:** 2021-04-22

the research on antibiotic resistance will help to better understand the prevalence and distribution of antibiotic resistance bacteria worldwide, clarify the common problems of the laws and mechanisms of the formation of drug resistance, and provide effective and scientific guidance for prevention and control the breeding and transmission of bacterial resistance. Meta-analysis is a statistical method that comprehensively analyzes multiple studies in the same research field. It has been widely used in the study of bacterial resistance. In this comprehensive review, briefly describes the origin and basic process of Meta-analysis. The bibliometrics was used to systematically and comprehensively analyze the application of Meta-analysis in the study of bacterial antibiotic resistance from 2000 to 2020. Then, we summarized and explained the successful cases and conclusions of Meta-analysis in the field of bacterial resistance. Furthermore, the future research about Meta-analysis in the field of bacterial antibiotic resistance was prospected, for the view of promote the application of this method in the study of bacterial resistance, and provide a reliable tool for the systematic interpretation and effective control of bacterial resistance.

**Keywords:** Meta-analysis, bacterial antibiotic resistance, bibliometrics, prevalence of bacterial resistance, spread of bacterial resistance

抗生素的发现为人类抵抗致病细菌的感染提供了强有力的技术手段<sup>[1]</sup>,但是由于抗生素的大量不规范使用,导致多重耐药细菌的滋生和蔓延。据估计,在欧洲联盟每年因抗生素耐药感染而死亡的人数多达 33 110 人<sup>[2]</sup>。目前,细菌耐药性已成为全球最严重的公共卫生威胁之一<sup>[3]</sup>。2016 年,我国发布了《遏制细菌耐药国家行动计划(2016–2020 年)》,提出在研制新型抗生素作为细菌耐药性解决方案的同时,应当提高对抗生素耐药性的认识,并通过执行严格的耐药性监测及实施有效的耐药性防控策略,以更好地解决细菌耐药性这一全球性的焦点、难点问题<sup>[4]</sup>。

现阶段,关于细菌耐药性的研究日渐增多,例如细菌耐药性普查<sup>[5-7]</sup>、细菌耐药机制研究<sup>[8]</sup>、细菌耐药性控制<sup>[9-10]</sup>等。运用统计学方法对耐药性相关研究进行汇总与多元分析,有助于人们更好地了解全世界细菌耐药性的流行与分布<sup>[11]</sup>,明晰细菌耐药性形成规律与机制的共性问题<sup>[12-13]</sup>。

Meta 分析是一种将多个同类型研究进行综合分析的统计学方法,具有提高统计效能、评价研究不一致或矛盾性、揭示某领域未知与不足之处等优点,被广泛应用于多个科学领域<sup>[14]</sup>。目前,Meta 分析在细菌耐药性方面的研究已陆续开展,但关于其系统性的综述还相对较少。因此,本文概述了 Meta 分析的起源与发展、基本流程。基于 Web of

Science 核心合集数据库(WOS)和中国知网(CNKI)这 2 个较全面的数据库,采用文献计量方法,借助 CiteSpace 软件进行统计分析及可视化处理,对 2000–2020 年间关于 Meta 分析在细菌耐药性研究中的应用进行了系统综述,并进一步展望了 Meta 分析方法在细菌耐药性领域中的应用研究,以期对细菌耐药性问题的系统阐释和有效控制提供可靠的工具。

## 1 Meta 分析的概述

### 1.1 Meta 分析的起源与发展

Meta 分析又称为荟萃分析或元分析,最早起源于 1904 年,英国统计学家 Pearson<sup>[15]</sup>首次尝试综合多种信息确定了伤寒接种疫苗的有效性。1935 年,科学家 Fisher<sup>[16]</sup>提出可在农业科学中将多个研究的结果进行比较分析的方法,奠定了 Meta 分析的基础。在 20 世纪 30 年代末期, Yates 等<sup>[17]</sup>和 Cochran<sup>[18]</sup>通过农业实践提出了统计分析模型, Cochran 还将该方法应用于医学研究,从而使得 Meta 分析得到进一步推广。从 1940 年开始,由于大量研究存在不确定性,研究者们开始采用定量综合的分析方法<sup>[19]</sup>。同时,美国社会学家和统计学家也开始针对性地开发相应的统计学方法,并服务于独立但研究结果相似的定量综合分析<sup>[20]</sup>。直到 1976 年,心理学家 Glass<sup>[21]</sup>正式提

出“Meta-analysis”一词, Meta 起源于希腊文 More Comprehensive, Meta-Analysis 意为将多个独立的研究结果进行综合的统计分析。近 40 多年来, Meta 分析的研究数量逐渐增加, 广泛应用于微生物学<sup>[22]</sup>、医学<sup>[23]</sup>、食品科学<sup>[24]</sup>、环境科学<sup>[25]</sup>等科学领域。

## 1.2 Meta 分析的基本流程

为提高 Meta 分析结论的科学价值, 现已形成严格的分析流程<sup>[26]</sup>, 包括确定研究主题及方案、收集和筛选主题相关研究、对纳入研究进行质量评价、提取研究关键信息、将多个研究结果通过统计学软件进行综合分析、得出结论等步骤。本文以细菌耐药性的 Meta 分析应用为例, 对 Meta 分析步骤进行详细描述(图 1)。

### 1.2.1 确定研究主题及方案

拟定研究主题是 Meta 分析的核心要点, 选择的研究主题应围绕存在争议或具有广泛研究而无综合定论的特定科学问题, 以确保所进行的 Meta 分析具有一定研究价值。在确定研究主题后, 可根据 PRISMA 指南<sup>[26]</sup>推荐的报告项目(<http://www.prisma-statement.org/>)制定具体研究方案。以细菌耐药性为例, 基于 Meta 分析的研究主题通常包括: (1) 某一特定来源细菌耐药率的全球分布情况<sup>[27]</sup>; (2) 细菌耐药感染疾病的诊断与治疗评价<sup>[28-29]</sup>; (3) 管理措施对耐药细菌感染控制的有效性分析<sup>[30]</sup>; (4) 细菌耐药性与其他相关因素

的关联性分析<sup>[31-32]</sup>等。

### 1.2.2 收集和筛选文献

Meta 分析作为一种基于文献的统计分析方法, 需系统、全面地对文献进行收集并整理<sup>[33]</sup>。文献来源主要有电子数据库、学术搜索引擎或相关会议、学术论坛的主题报告等, 可以包含已发表或未发表的研究成果。然后通过制定严格的纳入和排除标准, 对检出文献进行筛选。以细菌耐药性为例, 资料的收集与筛选大致可分为以下 3 步:

(1) 制定关键词: 选择与主题相关的关键词, 如某特定菌种、耐药性、流行情况等。

(2) 文献检索: 在各数据库中通过高级检索, 将关键词输入并确定分析年限后进行模糊检索。细菌耐药性研究覆盖多个学科领域, 可根据需要从不同数据库中获取, 检索常用的中文数据库主要包括中国知网、中文科技期刊数据库(重庆维普)、万方资源数据系统等; 检索的外文数据库主要有 Web of Science、PubMed 和 Medline 等。除此之外, 还可通过一些学术搜索引擎如百度学术、谷歌学术等进行补充检索, 以确保收集文献的全面性, 或通过 bioRxiv、medRxiv 等其他资源渠道获得未发表文献。

(3) 文献筛选: 经检索收集的文献往往非常繁杂, 因此制定明确的纳入、排除标准并进行严格筛选符合主题的研究十分必要。在细菌耐药性 Meta 分析中, 应选择菌株来源明确、耐药性分析

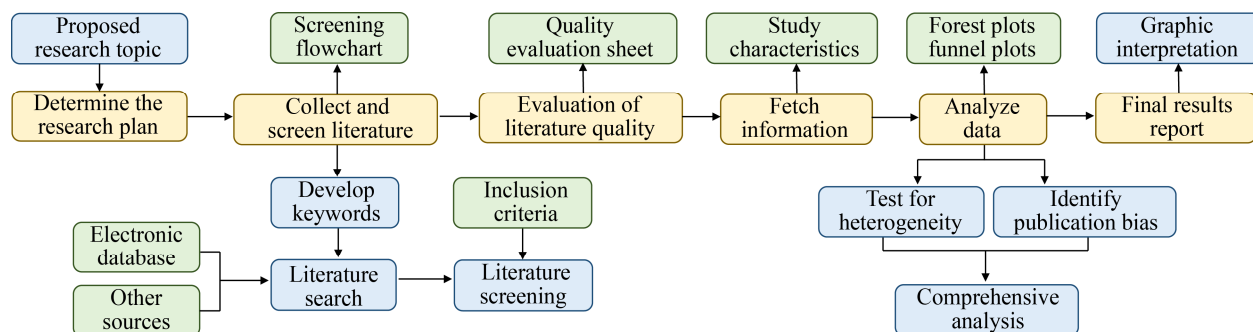


图 1 Meta 分析流程图

Figure 1 Meta-analysis flow chart

清晰、流行情况明了的研究,排除会议摘要、报纸等无具体研究的发表物<sup>[30-31]</sup>。为避免主观选择偏倚,应由至少 2 名科研人员对所有的论文进行独立筛选,从标题、摘要、全文逐一筛查并做好记录,若存在争议可通过商议决定是否纳入,对排除文献应注明原因,并制作清晰的文献筛选流程图。

### 1.2.3 评价文献质量

文献的质量将直接决定 Meta 分析研究的可靠性,因此对选择的文献进行质量评价是 Meta 分析中必不可少的环节,对于文献质量的评价方式并无统一规范,可根据具体研究类型选取适用工具<sup>[34]</sup>。例如,在细菌耐药性研究中,常用 Cochrane 协作网风险偏倚评估工具<sup>[35]</sup>对文献质量进行评价。可根据 Critical Appraisal Skills Programme (CASP)关键评价项目([www.casp-uk.net](http://www.casp-uk.net))对横断面、随机对照等类型评估,评价的方面通常包括:(1) 研究目的;(2) 研究类型;(3) 是否符合纳入排除标准;(4) 菌种的来源;(5) 分析方法;(6) 研究结果、结论等。除此之外,还可利用 AMSTAR 量表、OQAQ 量表等进行质量评价<sup>[36-37]</sup>,并绘制质量评价表,以此为依据分配研究结果的权重或淘汰不可靠研究。

### 1.2.4 提取信息

通过对纳入文献的基本信息进行提取,制定标准 Excel 表格汇总信息,并建立相应的数据库,将有利于文献信息的录入分析。文献基本信息通常包括第一作者、发表年份、地区、研究目的、研究类型等。细菌耐药性研究应增加:(1) 菌种来源;(2) 耐抗生素的种类;(3) 抗菌药物敏感性检测方法;(4) 用于解释抗生素敏感性的指南等具体特征。

### 1.2.5 分析数据

在进行 Meta 分析之时,首先应明确效应指标,从而采用一套度量标准将不同的研究结果进行合并<sup>[38]</sup>。常选用优势比(Odds Ratios, OR)或相对危险度(Relative Risk, RR) 2 个效应指标,并计算相应的 95%置信区间。对纳入文献的异质性和发表偏倚分析是 Meta 分析的核心步骤。

对纳入文献的异质性分析,是为了检验研究数

据能否合并分析的一个关键<sup>[39]</sup>。常用的异质性检验有 2 种方式:(1)  $Q$  检验,  $P < 0.05$  则表示异质性较高;(2) 衡量  $I^2$  值,  $I^2$  的大小表示异质性的高低,  $I^2 > 50\%$  则认为异质性较高<sup>[40]</sup>。如果研究数据存在异质性,则应采用随机效应模型,并选取亚组分析、敏感性分析或 Meta 回归分析等方法对异质性进行分析及解释。在细菌耐药性研究中,文献结果异质性可能来源于分离方法、敏感性测定方法、细菌生物被膜的形成、耐药性基因的种类、菌株的来源<sup>[27]</sup>等。

发表偏倚是指阳性结果比阴性结果更容易发表的一种现象,如果所收集的细菌耐药性研究中存在发表偏倚,其 Meta 综合分析的结果也会存在偏差。因此,Meta 分析中常用漏斗图对发表偏倚进行表示,也可用 Begg<sup>[41]</sup>法和 Egger<sup>[42]</sup>法进行偏倚分析检验,若存在偏倚可采用剪切-添补法来衡量发表偏倚现象对综合结果的影响<sup>[43]</sup>。

### 1.2.6 最终结果与报告

一篇完整的高质量 Meta 分析研究应该严格按照流程与标准进行分析报告的撰写,从文献检索开始对每一步骤都应有详细的描述,以做到分析过程的严谨及透明化,最终通过 Meta 分析进行总结并讨论出科学的结果、该领域的研究空白以及对未来研究的建议。为了更好地呈现结果,Meta 分析报告应包含文献检索式(表)、筛选流程图、文献质量评价表、漏斗图、森林图等<sup>[14]</sup>。

## 1.3 Meta 分析的常用软件

用于 Meta 分析的软件种类很多,可根据自身需求自行选择。Meta 分析常用的软件是 RevMan 和 Stata 这 2 款软件<sup>[44-45]</sup>。RevMan 5.3 是 Cochrane 协作网推出并可免费使用的 Meta 分析专用软件,具有操作简单、方便快捷等优势。Stata 软件是由美国 Stata 公司推出的收费统计分析软件,包含编程、个性化设计、全面分析等强大功能。此外,还可将 Comprehensive Meta-Analysis (CMA)、R 语言、Win BUGS、Stats Direct、SAS 和 SPSS 等软件用于 Meta 分析<sup>[46-47]</sup>。

## 2 Meta 分析在细菌耐药性研究中的应用

Meta 分析在细菌耐药性研究中的应用, 包含医学、公共卫生、生物学等领域。为了系统全面地分析其应用现状, 本文采用文献计量的方法, 将 WOS 和 CNKI 数据库中的相关文献检出, 对 Meta 分析在细菌耐药性的应用总体情况及研究热点趋势进行解析, 辅助运用 CiteSpace、EndNote、Excel 等软件进行统计分析可视化处理。

### 2.1 资料来源

在 CNKI 中采用高级检索, 输入主题词“Meta 分析” OR “元分析” OR “荟萃分析” AND “耐药” OR “抗生素耐药” OR “耐药性” OR “抗药性” OR “抗药”, 时间限定为 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日, 并进行模糊检索, 共检出 740 条记录。在 WOS 中采用高级检索, 以“TS=(Meta-Analysis OR meta analysis) AND TS=(Antimicrobial Drug Resistance OR Antimicrobial Drug Resistances OR Antibiotic Resistance OR Antibiotic-resistant OR Antimicrobial Resistance OR Tolerance)”为检索策略, 时间跨度=2000–2020, 语言和文献类型为默认值, 检出 3 074 条记录。检索时间均为 2021 年 3 月 2 日。剔除非细菌耐药、会议、文稿等不相关文献, 保留有关细菌耐药的期刊、硕士和博士学位论文文献。最终筛选 WOS 数据库中纳入文献 313 篇。CNKI 数据库中的文献数量为 150 篇, 其中学位论文 15 篇, 期刊论文 135 篇。

## 2.2 结果与分析

### 2.2.1 文献发表情况

随着 Meta 分析在各个领域的广泛应用, 在细菌耐药性领域也逐步发展。2000–2020 年 WOS、CNKI 数据库中关于细菌耐药性 Meta 分析的发文量趋势如图 2 所示, 从图 2 中可以看出, Meta 分析在细菌耐药性研究领域发文量虽然相对较少, 但总体呈上升趋势。自 2015 年开始, WOS 数据库中的相关文章数量大幅度提高, CNKI 数据库中文献数量呈现平缓增长, 这一结果表明: 在英文文章中, 将 Meta 分析应用于细菌耐药性中的研究方式, 已经得到越来越多科研工作者的认可, 但在中文文章中, 其应用范围还相对较小。在 WOS 数据库中发表的论文, 部分作者来源的国家分布如图 3 所示, 发文量前五的国家分别为美国(75 篇)、中国(69 篇)、英国(45 篇)、伊朗(41 篇)、澳大利亚(21 篇)。不同国家的发文量差别较大, 原因可能是不同国家对 Meta 分析在细菌耐药性研究领域中的应用的关注度存在差异。

### 2.2.2 期刊发表分布

在 WOS 和 CNKI 数据库中, 发表细菌耐药性 Meta 分析相关研究的期刊较为广泛。WOS 共涉及期刊多达 136 个, 其中包含 *Lancet Infectious Diseases*、*British Medical Journal* 和 *Journal of Internal Medicine of the American Medical Association* 等高影响因子期刊, 发文量最多的 3 个期刊分别为

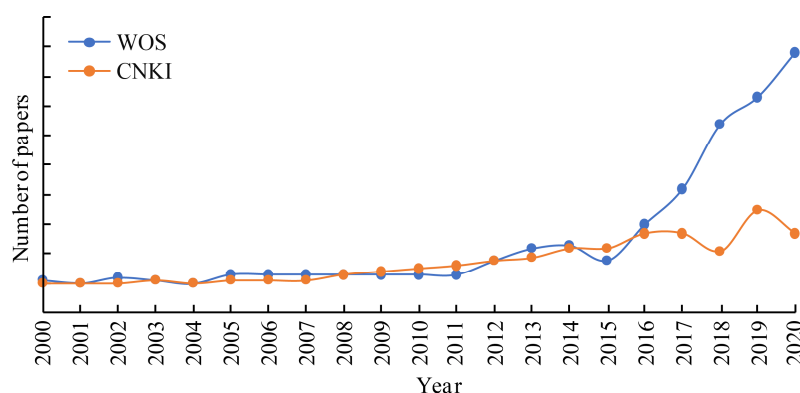


图 2 2000–2020 年 WOS 和 CNKI 数据库中关于细菌耐药性 Meta 分析发文量趋势

Figure 2 Trend of published Meta-analyses on bacterial resistance in WOS and CNKI databases from 2000 to 2020



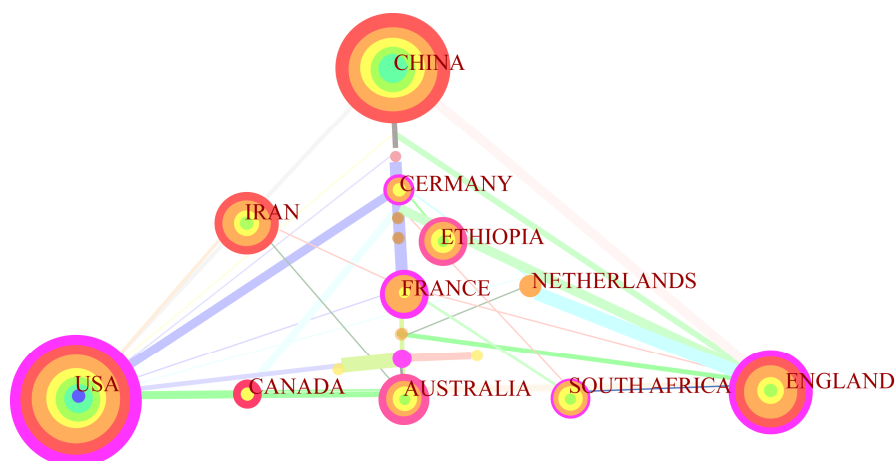


图3 WOS 数据库中细菌耐药性 Meta 分析文献发文国家图谱

Figure 3 Atlas of countries where literatures were published for Meta-analysis of bacterial resistance in WOS database

注: 圆形结点的颜色深度及形状大小表示发文数量, 越深越大表示数量越多; 结点间的连线表示合作关系, 越粗表示合作发文量越多

Note: The color depth and shape size of the circular node represent the number of posts. The darker the color, the bigger the quantity. The line between nodes indicates the cooperative relationship, and the thicker the line, the more cooperative posts are issued

*Antimicrobial Resistance and Infection Control* (17 篇)、*Journal of Global Antimicrobial Resistance* (17 篇)和 *International Journal of Antimicrobial Agents* (14 篇)。CNKI 数据库中涉及的期刊 76 个, 发文量最多的是中华医院感染学杂志(12 篇)、中国循证医学杂志(8 篇)、中国感染控制杂志(5 篇)、中国药房(4 篇)。表 1 列出了 CNKI 和 WOS 数据库中发表细菌耐药性 Meta 分析文章数量前 10 名的期刊。

### 2.2.3 关键词分布

关键词是一篇著作的核心词汇, 分析关键词的频次并进行共现性分析, 有助于阐明不同学科的科学知识结构和研究热点<sup>[48]</sup>。将本文选择的 WOS 和 CNKI 数据库中的 463 篇论文导入 Citespace 进行关键词分析, 并进行关键词聚类(图 4)。结果显示, 2000–2020 年有关细菌耐药性 Meta 分析的 463 篇论文共涉及 680 个关键词, 出现频次为 2 717 次。WOS 中平均每个关键词出现 3.17 次, CNKI 中平均每个关键词出现 1.8 次。表 2 列出了 2 个数据库中除“Meta 分析”和“荟萃分析”的前 10 个高频关键词, 结果表明, 应用 Meta 分析研究细菌耐药性的中文文献中, 其研究热点主要集中于肺结核、耐多

药肺结核、肺炎等领域, 英文文献倾向于关注耐药细菌的流行调查、相关危险因素等研究。

## 3 Meta 分析在细菌耐药性研究中应用的成功案例和结论

近年来, Meta 分析方法在细菌耐药性研究中的应用逐渐增加, 主要涉及的研究方向分别为综合分析细菌耐药性流行情况、精准溯源细菌耐药性的传播途径、系统评价细菌耐药性相关疾病的治疗方案、深入研究细菌耐药性导致的社会科学问题。本文按照以上研究方向, 进一步列举了 Meta 分析在细菌耐药性研究中应用的实际案例。

### 3.1 综合分析细菌耐药性流行情况

Meta 分析在细菌耐药性研究中的应用, 有助于更加全面地了解不同国别或地域间的耐药性流行情况差异。在国内已有许多研究人员开展了相关工作。邱立东等<sup>[49]</sup>运用 Meta 分析发现我国养殖场中分离大肠杆菌的青霉素类耐药性普遍较高, 应对养殖场中致病菌耐药性进行全面系统的监测。王雅丽等<sup>[50]</sup>运用 Meta 分析发现我国不同省市的鲍曼不动杆菌耐药性存在差异, 但是耐碳

表 1 WOS 和 CNKI 数据库中发表细菌耐药性 Meta 分析文章的期刊(发文量前 10 名)  
Table 1 Journals (Top 10 Publication Number) that published Meta-analysis articles on bacterial resistance in WOS and CNKI databases

WOS 期刊 Journal in WOS	影响因子 Impact factor	发文量 Number of articles published	CNKI 期刊 Journal in CNKI	核心期刊是否收录 Whether the core journals are included	发文量 Number of articles published
<i>Antimicrobial resistance and infection control</i>	3.594	17	中华医院感染学杂志 <i>Chinese Journal of Nosocomiology</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	12
<i>Journal of global antimicrobial resistance</i>	2.706	17	中国循证医学杂志 <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	8
<i>International journal of antimicrobial agents</i>	4.621	14	中国感染控制杂志 <i>Chinese Journal of Infection Control</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	5
<i>Journal of antimicrobial chemotherapy</i>	5.439	14	中国药房 <i>China Pharmacy</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	4
<i>BMC infectious diseases</i>	2.688	13	临床药物治疗杂志 <i>Clinical Medication Journal</i>	未收录 Not included	3
<i>Microbial drug resistance</i>	2.519	12	南京医科大学学报(自然科学版) <i>Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	3
<i>PLoS One</i>	2.740	11	中国抗生素杂志 <i>Chinese Journal of Antibiotics</i>	未收录 Not included	3
<i>Helicobacter</i>	4.000	8	中国现代应用药学 <i>Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	3
<i>Clinical infectious diseases</i>	8.313	8	中华传染病杂志 <i>Chinese Journal of Infectious Diseases</i>	未收录 Not included	3
<i>Lancet infectious diseases</i>	24.446	5	中华流行病学杂志 <i>Chinese Journal of Epidemiology</i>	北大核心 Peking University Chinese Core Journals	3

青霉烯类抗生素的鲍曼不动杆菌(*Carbapenems Resistant Acinetobacter baumannii*, CRAB)耐药率均偏高。在国际上, Kilbas 等<sup>[51]</sup>运用 Meta 分析发现, 随着时间的推移, 土耳其临床肠球菌分离株对抗菌素耐药性逐渐增强; Khademi 等<sup>[52]</sup>运用 Meta 分析发现伊朗梭状芽胞杆菌对常用抗生素的耐药性较低, 但产气荚膜梭菌对四环素、青霉素等耐药率极高; Bryce 等<sup>[53]</sup>运用 Meta 分析发现, 引起儿童尿路感染的大肠杆菌全球耐药情况与基础医疗

中抗生素暴露频次存在相关性, 与发达国家相比, 发展中国家的耐药率普遍较高, 为发展中国家抗生素的使用及监管进行了警示。总而言之, 对细菌耐药性流行率的综合分析, 能够反映抗生素的使用状况, 为细菌耐药性感染的治疗提供了理论依据。

3.2 精准溯源细菌耐药性的传播途径

运用 Meta 分析精准溯源细菌耐药性的传播途径, 有助于锁定细菌耐药性产生的源头, 可为有效控制细菌耐药性传播提供可靠的理论依据。Bulabula

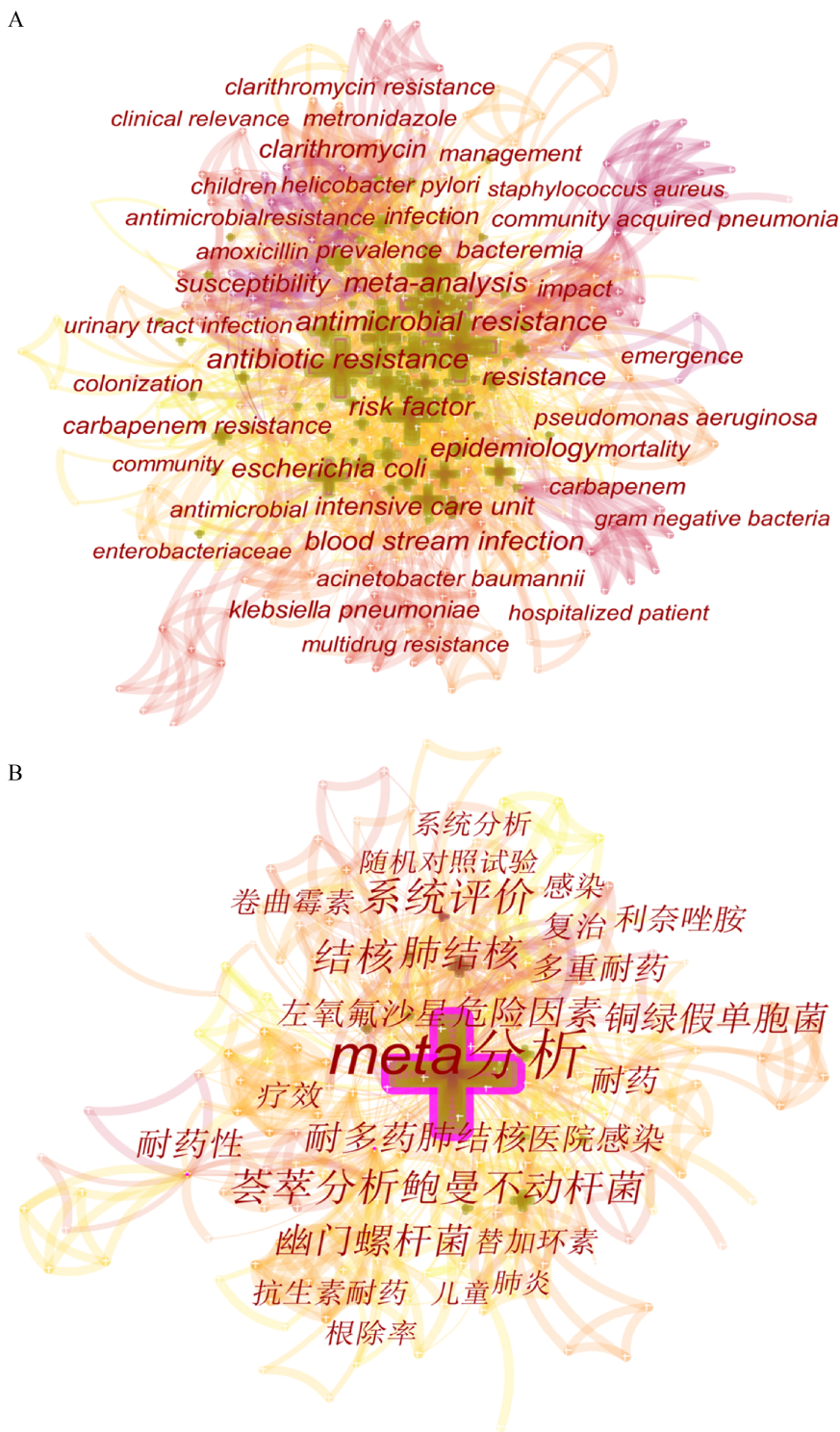


图 4 2000–2020 年细菌耐药性 Meta 分析的关键词聚类图谱

Figure 4 Keyword cluster map of the Meta-analysis of bacterial resistance from 2000 to 2020

注：结点“十字架”大小表示关键词出现频次，结点越大频次越多，连线表示关键词之间的联系。A：WOS 数据库；B：CNKI 数据库

Note: The size of the node “cross” indicates the frequency of the keyword. The larger the node, the more frequency. The line indicates the connection between the keywords. A: WOS database; B: CNKI database



表 2 WOS 和 CNKI 数据库中有关细菌耐药性 Meta 分析研究的高频关键词(部分)

Table 2 High-frequency keywords of meta-analysis studies on bacterial resistance in WOS and CNKI databases (partial)

WOS 排名	WOS 关键词	频次	CNKI 排名	CNKI 关键词	频次
Rank in WOS	Keywords in WOS	Frequency	Rank in CNKI	Keywords in CNKI	Frequency
1	Antibiotic resistance	167	1	肺结核 Tuberculosis	28
2	Risk factor	61	2	X pert MTB/RIF	21
3	Prevalence	53	3	抗多种药物性结核 Multidrug-resistant tuberculosis	21
4	<i>Escherichia coli</i>	53	4	危险因素 Risk factor	16
5	Infection	51	5	鲍曼不动杆菌 <i>Baumannii</i>	14
6	Epidemiology	47	6	耐多药肺结核 Multidrug-resistant tuberculosis	14
7	Susceptibility	38	7	结核 Tuberculosis	14
8	Intensive care unit	32	8	耐药性 Antibiotic resistance	14
9	Blood stream infection	31	9	左氧氟沙星 Levofloxacin	10
10	Urinary tract infection	29	10	医院感染 Hospital infection	10

等<sup>[54]</sup>对多重耐药革兰氏阴性菌(Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria, MDR-GNB)母婴传播的相关研究进行综合分析,揭示了多重耐药细菌传播的危险因素,发现产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的肠杆菌能够在母婴间传播,导致其在新生儿体内定殖,建议应该进一步开展高质量的研究,确定母婴 MDR-GNB 传播的关键因素。D'Agata 等<sup>[55]</sup>用 Meta 分析研究了未接触抗生素却感染耐药性细菌的患者比例,结果表明,在部分未接触抗生素的患者体内依然存在细菌耐药性现象,提出未来应对此方面进行深入研究,以揭示未接触抗生素人群感染耐药细菌的传播动力学。

3.3 系统评价细菌耐药性相关疾病的治疗方案

运用 Meta 分析系统评价细菌耐药性相关疾病的治疗方案,对临床用药具有一定的指导意义,临床医生无需阅读对比大量研究,即能在短时间内选择最佳治疗方案,也可用于对治疗方案的调整。Agyeman 等<sup>[56]</sup>对 54 项耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的治疗结果进行综合分析,结果表明单药治疗要比药物联合治疗的死亡率更高,2 种或更多药物联合治疗方案并无显著差异,为临床决策提供指导。尹恒等<sup>[57]</sup>对 1 417 名耐多药肺结核患者的抗生素治疗效果进行评价,证实与常规药物联合相比,莫西沙星与卷曲霉素联合治疗更加安全有效。金昕

等<sup>[58]</sup>对 2016 年 10 月以前的耐多药肺结核治疗方案进行 Meta 分析,结果表明单纯的西医治疗不如中西医结合治疗有效,为耐多药肺结核的治疗提供了新的思路和方案。

3.4 深入研究细菌耐药性导致的社会科学问题

运用 Meta 分析深入研究细菌耐药性导致的社会科学问题,有助于了解问题的规模和潜在影响,从而及时进行研究、监测并采取应对措施。MacKinnon 等<sup>[59]</sup>综合评价了耐药大肠杆菌感染对卫生措施和卫生保健系统的影响,与普通大肠杆菌感染相比,耐药大肠杆菌所引起的死亡率更高,而且医疗成本明显增加。Nellums 等<sup>[60]</sup>通过 Meta 分析研究了欧洲移民携带或感染耐药性细菌的情况,分析不同移民群体和不同环境下抗生素耐药性模式的差异,提出必须将预防、控制及耐药性监测的规程纳入所有移民群体的医疗保健。Baur 等<sup>[61]</sup>评估了抗生素管理方案对耐药细菌感染和定殖的影响,为政策制定者提供了实施抗生素管理干预措施的证据,以减少耐药细菌感染的负担。

4 总结与展望

综上所述,Meta 分析作为严谨的文献统计方法,能够对细菌耐药性的流行、耐药传播途径、相关疾病治疗、细菌耐药导致的有关社会科学问题等方面进行综合分析,并提供了有力的数据支撑、可

靠的分析结论、科学的研究指导。其在细菌耐药性研究中的应用,为临床医生、相关政策制定者或其他科研人员对资料的汇总、方案的选择、政策的制定均提供了极大的便捷。然而 Meta 分析在细菌耐药性研究方面还存在一些不足,具体体现为:

(1) 目前缺乏规范的 Meta 分析细菌耐药性模式,容易导致分析结果出现一定的不确定性和随机误差;(2) Meta 分析的本质是基于已发表期刊的数据综合统计,无法用于揭示未知耐药机理的研究,应与具体实验相互配合、补充及验证;(3) 如上文所示,关于 Meta 分析在细菌耐药性研究中应用的中文文章相对较少,应大力推进其在中文文章研究中的应用,以解决中国现阶段面临的细菌耐药性问题。因此,本文基于以上 Meta 分析在细菌耐药性研究中的优势与不足,对其未来发展方向提出了展望。

#### 4.1 建立规范的 Meta 分析细菌耐药性模式

随着分析方法认可度的提高及运用增多,运用 Meta 分析进行细菌耐药性研究的数量持续快速增加,但部分 Meta 分析和系统评价的质量较低<sup>[62]</sup>。为了最大限度地提高 Meta 分析在细菌耐药性研究中应用的科学有效性,建立规范的 Meta 分析细菌耐药性模式十分必要。例如,针对细菌耐药性问题,开发构建一套规范的文献质量评价标准,专用于细菌耐药性研究的质量评估。确定一套规范的分析方式,即统一的效应指标、异质性分析方法、发表偏倚分析方法等。

#### 4.2 运用 Meta 分析结合验证实验共同阐释细菌耐药性形成规律

现阶段,关于细菌耐药性流行及机制已开展了大量研究,细菌的耐药机制主要分为 4 种:降低细胞膜通透性机制、外排泵机制、药物靶标位点突变机制以及酶解作用机制<sup>[9]</sup>,但目前细菌耐药性形成机制和规律还存在许多研究空白。在未来研究中,可借助 Meta 分析方法综合多个耐药性形成机制的独立研究,并结合具体实验进行验证,以共同阐释细菌耐药性的形成规律。例如,研究表明生物被膜

的形成与细菌耐药性密切相关<sup>[63]</sup>,但生物被膜形成能力与细菌耐药相关性缺乏大样本的系统研究,因此可开展生物被膜与细菌耐药相关性的 Meta 分析,并用具体实验进行验证,以阐明生物被膜中细菌耐药性的形成规律,为耐药性的揭示提供新的理论依据。

#### 4.3 综合运用 Meta 分析进行细菌耐药性风险评估

风险评估常用于某一特定环境下微生物患病概率的计算,可为风险管理的决策提供科学的依据。关于细菌耐药性风险评估的研究一直是业界亟待解决的焦点、难点问题。前期研究表明,细菌的耐药程度与其生长行为密切相关,可对耐药风险评估的结果产生影响<sup>[64-65]</sup>。我国微生物风险评估工作起步较晚,尤其缺乏细菌耐药性风险评估的研究。Meta 分析具有科学汇总大量研究结果、显示相关问题本质、发掘领域研究不足等优势,可以将其引入我国耐药性风险评估的工作中,通过综合分析大量有关细菌耐药性流行率、耐药异质性、耐药与致病关系等数据,对细菌耐药性所导致的风险进行科学的识别和评估,成为细菌耐药性风险评估的关键工具。

## REFERENCES

- [1] Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis[J]. The Journal of Antibiotics, 2018, 71(2): 153-184
- [2] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2019, 19(1): 56-66
- [3] Rodríguez-González A, Zanin M, Menasalvas-Ruiz E. Public health and epidemiology informatics: can artificial intelligence help future global challenges? An overview of antimicrobial resistance and impact of climate change in disease epidemiology[J]. Yearbook of Medical Informatics, 2019, 28(1): 224-231
- [4] National Action Plan to Contain Bacterial Resistance[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2016, 18(5): 398-400 (in Chinese)

- 遏制细菌耐药国家行动计划(2016–2020 年)[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(5): 398-400
- [5] Lou Y, Liu HQ, Zhang ZH, Pan YJ, Zhao Y. Mismatch between antimicrobial resistance phenotype and genotype of pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* isolated from seafood[J]. Food Control, 2016, 59: 207-211
- [6] Li H, Tang R, Lou Y, Cui ZL, Chen WJ, Hong Q, Zhang ZH, Malakar PK, Pan YJ, Zhao Y. A comprehensive epidemiological research for clinical *Vibrio parahaemolyticus* in Shanghai[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1043
- [7] Li H, Zhang ZH, Tang R, Lou Y, Zhao L, Chen WJ, Hong Q, Pan YJ, Zhao Y. Comparison of antimicrobial resistance of pathogenic *Vibrio parahaemolyticus* in seafood and clinical samples[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2016, 32(11): 1006-1012 (in Chinese)  
李欢, 张昭寰, 汤荣, 娄阳, 赵莉, 陈雯静, 洪庆, 潘迎捷, 赵勇. 食品与临床分离的致病性副溶血性弧菌耐药性比较[J]. 中国人兽共患病学报, 2016, 32(11): 1006-1012
- [8] Chen JY, Liu DY, Zhao Y, Shun XH. Research progress on the synergistic effects between plant active ingredients and antibiotics to reduce drug resistance of bacterial[J/OL]. Natural Product Research and Development, 2021. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20210120.1407.004.html> (in Chinese)  
陈金玉, 刘单阳, 赵勇, 孙晓红. 植物活性成分协同抗生素消减细菌耐药性的研究进展[J/OL]. 天然产物研究与开发 2021. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20210120.1407.004.html>
- [9] Zhao Y, Li H, Zhang ZH, Liu HQ, Pan YJ. Progress in studying antimicrobial resistance of foodborne pathogenic bacteria[J]. Chinese Journal of Bioprocess Engineering, 2018, 16(2): 1-10 (in Chinese)  
赵勇, 李欢, 张昭寰, 刘海泉, 潘迎捷. 食源性致病菌耐药机制研究进展[J]. 生物加工过程, 2018, 16(2): 1-10
- [10] Tong JR, Zhang ZH, Huang ZH, Liu HQ, Pan YJ, Zhao Y. Bioinformatics analysis for structure and function of localization of lipoprotein system transporters in *Vibrio parahaemolyticus*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2020, 60(10): 2242-2252 (in Chinese)  
童金蓉, 张昭寰, 黄振华, 刘海泉, 潘迎捷, 赵勇. 副溶血性弧菌脂蛋白定位系统转运蛋白结构与功能的生物信息学分析[J]. 微生物学报, 2020, 60(10): 2242-2252
- [11] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions[J]. Gastroenterology, 2018, 155(5): 1372-1382.e17
- [12] Barrantes K, Achi R. The importance of integrons for development and propagation of resistance in *Shigella*: the case of Latin America[J]. Brazilian Journal of Microbiology, 2016, 47(4): 800-806
- [13] Salmani A, Mohsenzadeh M, Pirouzi A, Khaledi A. A comprehensive meta-analysis of antibiotic resistance pattern among biofilm production strains of *Acinetobacter baumannii* recovered from clinical specimens of patients[J]. Gene Reports, 2020, 19: 100664
- [14] Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis[J]. Nature, 2018, 555(7695): 175-182
- [15] Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics[J]. British Medical Journal, 1904, 2(2288): 1243-1246
- [16] Fisher BA. The design of experiments[J]. Agronomy Journal, 1935, 27(12): 1004-1005
- [17] Yates F, Cochran WG. The analysis of groups of experiments[J]. The Journal of Agricultural Science, 1938, 28(4): 556-580
- [18] Cochran WG. The combination of estimates from different experiments[J]. Biometrics, 1954, 10(1): 101
- [19] Pratt JG, Smith BM, Rhine JB, Stuart CE, Greenwood JA. Extra-sensory Perception after Sixty Years: A Critical Appraisal of the Research in Extra-Sensory Perception[M]. Henry Holt and Company, 1940
- [20] Light R, Smith P. Accumulating evidence: procedures for resolving contradictions among different research studies[J]. Harvard Educational Review, 1971, 41(4): 429-471
- [21] Glass GV. Primary, secondary, and Meta-analysis of research[J]. Educational Researcher, 1976, 5(10): 3-8
- [22] Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: systematic review and Meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 15290
- [23] Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, Daftary A, Das J, Gandra S, Pai M. Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS Medicine, 2020, 17(6): e1003139
- [24] Narayan P. Meta-analytical prevalence of foodborne pathogens and comparative pathogenomics of *Salmonella* Dublin[D]. Hangzhou: Doctoral Dissertation of Zhejiang University, 2019 (in Chinese)  
Narayan Paudyal. 针对食源性病原菌流行性的 Meta 分析和都柏林沙门氏菌的比较基因组分析[D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2019
- [25] Tian L, Wang L. A meta-analysis of microbial community structures and associated metabolic potential of municipal wastewater treatment plants in global scope[J]. Environmental Pollution, 2020, 263: 114598
- [26] Moher D. Corrigendum to: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. International Journal of Surgery, 2010, 8(5): 336-341

- [27] Pormohammad A, Mehdinejadani K, Gholizadeh P, Nasiri MJ, Mohtavinejad N, Dadashi M, Karimaei S, Safari H, Azimi T. Global prevalence of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis[J]. Microbial Pathogenesis, 2020, 139: 103887
- [28] Yeo YH, Shiu SI, Ho HJ, Zou BY, Lin JT, Wu MS, Liou JM, Wu CY. First-line *Helicobacter pylori* eradication therapies in countries with high and low clarithromycin resistance: asystematic review and network meta-analysis[J]. Gut, 2018, 67(1): 20-27
- [29] Nathavitharana RR, Cudahy PGT, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. European Respiratory Journal, 2017, 49(1): 1601075
- [30] George SM, Karanovic S, Harrison DA, Rani A, Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, 2019(10): CD003871
- [31] Reverter M, Sarter S, Caruso D, Avarre JC, Combe M, Pepey E, Pouyaud L, Vega-Heredia S, De Verdal H, Gozlan RE. Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 1870
- [32] Willems RPJ, Van Dijk K, Ket JCF, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Evaluation of the association between gastric acid suppression and risk of intestinal colonization with multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Internal Medicine, 2020, 180(4): 561-571
- [33] Zhang HY, Zhang Y, Chen CS. Common problems in meta-analysis applications[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2020, 28(1): 113-116 (in Chinese)  
张海悦, 张杨, 陈长生. Meta 分析应用中常见的问题[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(1): 113-116
- [34] Frater JL. Importance of reporting quality: an assessment of the COVID-19 meta-analysis laboratory hematology literature[J]. World Journal of Meta-Analysis, 2020, 8(4): 309-319
- [35] Zeng XT, Huang W, Tian GX. Meta-analysis series 9: Meta-analysis quality assessment tools[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2013, 5(1): 3-5 (in Chinese)  
曾宪涛, 黄伟, 田国祥. Meta 分析系列之九: Meta 分析的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(1): 3-5
- [36] Pollock M, Fernandes RM, Hartling L. Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions[J]. BMC Medical Research Methodology, 2017, 17(1): 48
- [37] Natto ZS, AlGhamdi DS. Quality assessment of systematic reviews and meta-analyses published in Saudi journals from 1997 to 2017[J]. Saudi Medical Journal, 2019, 40(5): 426-431
- [38] Blazeovich AJ, Wilson CJ, Alcaraz PE, Rubio-Arias JA. Meta-analysis and Meta-regression[J]. Sports Medicine, 2020, 50(1): 943-963
- [39] Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians[J]. The Korean Journal of Internal Medicine, 2018, 33(2): 277-283
- [40] Serghiou S, Goodman SN. Random-effects meta-analysis: Summarizing evidence with caveats[J]. The Journal of the American Medical Association, 2019, 321(3): 301-302
- [41] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias[J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-1101
- [42] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. BMJ: British Medical Journal, 1997, 315(7109): 629-634
- [43] Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis[J]. Biometrics, 2000, 56(2): 455-463
- [44] Zhou XH, You AJ, Li YX, Fan ZP, Fan HM, Zheng L. Application and STATA implementation of regression model in Meta-analysis[J]. Journal of Tongji University: Medical Science, 2020, 41(2): 255-258 (in Chinese)  
周晓慧, 尤爱军, 李娅欣, 范竹萍, 范慧敏, 郑亮. 回归模型在 Meta 分析中的应用及 Stata 实现[J]. 同济大学学报 (医学版), 2020, 41(2): 255-258
- [45] Wang CY, Weng H, Jin YH, Li BH, Ren XQ, Zeng XT. How to perform meta-analysis of single nucleotide polymorphism data by Review Manager 5.3 software[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2018, 18(2): 244-248 (in Chinese)  
王朝阳, 翁鸿, 靳英辉, 李柄辉, 任学群, 曾宪涛. 如何采用 RevMan 5.3 软件实现单核苷酸多态性数据的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 244-248
- [46] Zhou TJ, Zhou XQ, Wan SX, Luo YL. Meta-analysis methods and their applications in the field of healthcare[J]. Chongqing Medicine, 2016, 45(7): 985-988 (in Chinese)  
周天津, 周雪晴, 万素馨, 罗亚玲. Meta 分析方法及其在医疗卫生领域中的应用[J]. 重庆医学, 2016, 45(7): 985-988
- [47] Guo M, Li X. Meta-analysis: a new quantitative research approach in eco-environmental sciences[J]. Journal of Desert Research, 2009, 29(5): 911-919 (in Chinese)  
郭明, 李新. Meta 分析及其在生态环境领域研究中的应用[J]. 中国沙漠, 2009, 29(5): 911-919
- [48] Lu W, Liu ZF, Huang Y, Bu Y, Li X, Cheng QK. How do authors select keywords? A preliminary study of author

- keyword selection behavior[J]. Journal of Informetrics, 2020, 14(4): 101066
- [49] Qiu LD, Zhu RS, Huang HN, Xu WX, Ren Y, Chen J, Chen LF, Zhou Q. Meta analysis of the resistance rate of *Escherichia coli* to ampicillin[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2019, 32(4): 549-551 (in Chinese)  
邱立东, 朱荣生, 黄华泥, 徐五星, 任易, 陈军, 陈丽峰, 周菁. 大肠杆菌对氨苄青霉素耐药率的 Meta 分析[J]. 数理医学杂志, 2019, 32(4): 549-551
- [50] Wang YL, Yang R. A meta analysis of resistance of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(12): 35-36 (in Chinese)  
王雅丽, 杨荣. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌耐药性 Meta 分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12): 35-36
- [51] Kilbas I, Ciftci IH. Antimicrobial resistance of *Enterococcus* isolates in Turkey: a meta-analysis of current studies[J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2018, 12: 26-30
- [52] Khademi F, Sahebkar A. The prevalence of antibiotic-resistant *Clostridium* species in Iran: a meta-analysis[J]. Pathogens and Global Health, 2019, 113(2): 58-66
- [53] Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ: British Medical Journal, 2016, 352: i939
- [54] Bulabula ANH, Dramowski A, Mehtar S. Transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria from colonized mothers to their infants: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Hospital Infection, 2020, 104(1): 57-67
- [55] D'Agata EMC, Geffert SF, McTavish R, Wilson F, Cameron C. Acquisition of antimicrobial-resistant bacteria in the absence of antimicrobial exposure: a systematic review and meta-analysis[J]. Infection Control and Hospital Epidemiology, 2019, 40(10): 1128-1134
- [56] Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020, 55(1): 105833
- [57] Yin H, Ruan J, Kou GX. Meta-analysis on moxifloxacin combined with capreomycin in treatment of patients with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(19): 2397-2402 (in Chinese)  
尹恒, 阮军, 寇国先. 莫西沙星联合卷曲霉素治疗耐多药肺结核的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2397-2402
- [58] Jin X, Xie HB, Zeng H, Liu YK, Zhang T, Cao SP, Yin K. Combined traditional Chinese and western medicine treatment for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 24(1): 84-88,95 (in Chinese)  
金昕, 谢和宾, 曾鸿, 刘艳科, 张婷, 曹仕鹏, 尹柯. 中西医结合治疗耐多药肺结核随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中医药导报, 2018, 24(1): 84-88,95
- [59] MacKinnon MC, Sargeant JM, Pearl DL, Reid-Smith RJ, Carson CA, Parmley EJ, McEwen SA. Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant *Escherichia coli* infections in humans: a systematic review and meta-analysis[J]. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2020, 9(1): 1-22
- [60] Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sánchez E, Otter JA, Norredam M, Friedland JS, Hargreaves S. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(7): 796-811
- [61] Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2017, 17(9): 990-1001
- [62] Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses[J]. The Milbank Quarterly, 2016, 94(3): 485-514
- [63] Karygianni L, Ren Z, Koo H, Thurnheer T. Biofilm matrixome: extracellular components in structured microbial communities[J]. Trends in Microbiology, 2020, 28(8): 668-681
- [64] Guo DF, Zhang ZH, Xiao LL, Lou Y, Pan YJ, Zhao Y. Comparison of growth characteristic of different antibiotic resistant pathogenic *Vibrio parahaemolyticus*[J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(19): 137-141 (in Chinese)  
郭丹凤, 张昭寰, 肖莉莉, 姜阳, 潘迎捷, 赵勇. 不同耐药性致病性副溶血性弧菌的生长特性比较研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(19): 137-141
- [65] Lou Y, Zhang ZH, Xiao LL, Guo DF, Liu HQ, Pan YJ, Zhao Y. Growth kinetic parameters of multi-drug and single-drug resistant *Vibrio parahaemolyticus* strains in pure culture and in *Penaeus vannamei*[J]. Modern Food Science and Technology, 2015, 31(5): 181-186 (in Chinese)  
姜阳, 张昭寰, 肖莉莉, 郭丹凤, 刘海泉, 潘迎捷, 赵勇. 多重与单一耐药的副溶血性弧菌在纯培养及南美白对虾中生长动力学的参数比较研究[J]. 现代食品科技, 2015, 31(5): 181-186